

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Neukölln

Direktor: Professor Dr. med. Klaus Holidack

Mitose-Häufigkeit und Mitose-
Phasenverteilung bei der unbehandelten,
chronisch-myeloischen Leukämie.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elisabeth Maubach

aus Cannstatt

1963

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Neukölln

Direktor: Professor Dr. med. Klaus Holldack

Mitose - Häufigkeit und Mitose - Phasenverteilung bei
der unbehandelten, chronisch-myeloischen Leukämie.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Elisabeth Maubach

aus Cannstatt

Dekan: Professor Dr.med. Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr.med. Klaus Holldack

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von Kreß

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. Juni 1963

Mitose - Häufigkeit und Mitose - Phasenverteilung bei
der unbehandelten, chronisch-myeloischen Leukämie.

Bei der chronisch-myeloischen Leukämie handelt es sich nach allgemeiner Anschauung um eine Zellvermehrung durch eine kontinuierliche Linksverschiebung der Granulopoese und vornehmlich der unreiferen Zellformen - wie Promyelocyten und Myelocyten - zuweilen aber auch der Eosinophilen und Basophilen und evtl. der Megacaryocyten, welche dann meistens in Nestern auftreten. Bemerkenswert ist ferner das Auftreten von Myeloblastenschüben im Finalstadium. Auch sonst finden sich im Knochenmarkausstrich an chronisch-myeloischer Leukämie Erkrankter Zellatypien, sogenannte Paramyeloblasten und Para-myelocyten; hinzu kommt ein Nebeneinanderbestehen von Makro- und Mikrozellen, weiterhin große und ungleichmäßige Nucleolen im Kern und Vakuolen im Plasma. Auffällig ist die abnorme Lädierbarkeit der Zellelemente, Kernanomalien und Verminderung oder Vermehrung in der Granulation sowie qualitative Veränderungen im Sinne von Kernpyknosen und verwaschene Zellstrukturen; außerdem fällt die Bildung von Riesenzellen und eine deutliche Diskrepanz einerseits im Verhältnis des Reifestadiums von Plasma und Kern und andererseits der Größe zugunsten des Kerns auf.

Im Gegensatz zu den vermehrten weißen Blutelementen wird eine Verminderung der Erythroblasten beobachtet unter der Berücksichtigung, daß normalerweise der leuko-erythropoetische Index im Knochenmark 3 : 1 beträgt. Neben der Wucherung im granulopoetischen System des Knochenmarkes findet man auch in den meisten Fällen eine Vergrößerung von Milz und Leber.

Ätiologisch werden bei chronischer Myelose zwei Hypothesen aufgestellt. Entweder handelt es sich entsprechend der Meinung von NAE-GELI, HIRSCHFELD und PAPPENHEIMER u. a. um eine hyperplastische Systemerkrankung oder nach der Ansicht der meisten Blutfor-

scher von heute um eine tumorartige Wucherung von weißen Blutzellen mit metastatischer Ausbreitung.

OSGOOD nimmt in "A Unifying Concept of the Etiology of the Leukemias" irgend einen genetischen Wechsel an. Dieser führe zu dem Mangel eines der Enzymsysteme, welche für die volle Lebensspanne sich differenzierender Zellelemente erforderlich sind.

Zur Erklärung des Geschehens in der pathologischen Granulopoese mögen folgende Erörterungen erst einmal das Verhalten normaler weißer Blutzellen darstellen. So nimmt ROHR an, daß die Reifung umso besser ausgeprägt ist - besonders die der Leukozytenkerne - je länger sie andauert, und die Reifungszeit umso kürzer ist, je höher entwickelt die noch mitosefähige Stammzelle ist. HEILMEYER und BEGEMANN u. a. vertreten die Auffassung, daß normalerweise den entwicklungsgeschichtlich jüngeren Zellen eine vermehrte Teilungsbereitschaft zukommt. Für das Verhältnis von Mitosefähigkeit zu Ausreifung gilt allgemein, daß bei den unreifen Zellformen die Teilungstätigkeit gegenüber der Ausreifung vorherrscht; deren Mitosen werden wahrscheinlich langsamer und detaillierter verlaufen als die der Myelocyten und reiferen Zellen. Bei den Myelocyten dominiert die Ausreifung.

FIESCHI lenkt die Aufmerksamkeit auf die Untersuchung der Proliferation, um so eine genauere Kenntnis der Pathophysiologie des Knochenmarkes zu erwerben. Er bezeichnet mit Proliferation die Häufigkeit des Eintrittes der Zelle in die Mitose. Zur Messung derselben zieht er den Mitose-Index heran. Der Begriff des Mitose-Index bedeutet das Verhältnis der Anzahl der Mitosen zu der Gesamtzahl der teilungsfähigen Zellen - und ist kurz definiert -
$$\frac{\text{Anzahl der Mitosen}}{\text{Gesamtzahl der Zellen}}.$$

Für Granuloblasten fand FIESCHI einen Wert von 6 - 10 ‰, d. h. es entfallen 6-10 Mitosen auf 1000 teilungsfähige Zellen (zu diesen zählen

Myeloblasten, Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten).

ROHR veranschlagt den Mitose-Index mit 6 - 11 ‰, VIDEBAECK mit 8 ‰. FLIEDNER ermittelte durch Untersuchung des Knochenmarkes bei sieben gesunden Personen einen mittleren Mitose-Index von 9 ‰. Alle diese Ergebnisse gelten für die normale Granulopoese.

FLIEDNER und Mitarbeiter wiesen bei ein und demselben Individuum auf tagesperiodische Schwankungen mit einem Mitose-Maximum während der Mitte der Nacht hin. Für dieses Verhalten kann nach ROHR die trophotrope bzw. innervationsmäßig parasymphotone Einstellung des Organismus während der Nacht in Erwägung gezogen werden.

FIESCHI fand den Mitose-Index bei der chronischen Myelose im Knochenmarkausstrich deutlich erniedrigt - d.h. es fanden sich für diese pathologischen Fälle weniger Mitosen als bei Gesunden. In diesem Sinne äußerten sich auch SALERA und TAMBURINO (s. Abb. 1). Auch bei diesen Autoren ergab sich in Fällen chronischer Myelose ein erniedrigter Mitose-Index der Myeloblasten, Promyelocyten und Myelocyten gegenüber den normalen Granuloblasten.

ASTALDI hoffte unter Zuhilfenahme des Stathmokinetic Index über die Häufigkeit des Eintrittes der Zelle in die Mitose - also die Proliferation eine bessere Aussage machen zu können, indem er durch Colchicinzusatz die Mitosen in der Metaphase blockierte (Experiment in vitro). Bei der optimalen Colchicinkonzentration erhöht sich in den ersten 24 Stunden fortlaufend der Stathmokinetic Index. Später erfolgt ein Absinken des Index, weil dann die Chromosomen zugrunde gehen. Sie sind dann funktionell unwirksam und unfähig, einen normalen Ruhekern zu rekonstruieren. Der Anstieg des Stathmokinetic Index ist als Funktion der in Mitose eingetretenen Zellen aufzufassen und entspricht der Proliferationstätigkeit. Besser wäre also in diesem Zusammenhang nicht die Anzahl der durch Colchicin gehemmten Mitosen, sondern die Steilheit des Anstieges der Vermehrung der Mitosen pro

Stunde als Maß für die Proliferationsaktivität anzusehen. Zusammenfassend sei noch einmal darauf hingewiesen, daß es der Colchicineffekt beim Stathmokinethischen Index erlaubt, die Anzahl der sich in Mitose befindenden Zellen auf Grund der Arretierung von gerade begonnenen Mitosen in der Metaphase messen zu können. Diese Mitosen können wegen ihres verzögerten Ablaufes besser erfaßt werden.

Die Mitose - Indices betrugen 18 Stunden nach Ansetzen der Kultur in Fällen chronisch-myeloischer Leukämie mit Colchicinzusatz 120 %o für Myeloblasten, 49 %o für Promyelocyten und 11,8%o für Myelocyten. Die Vergleichswerte der normalen Granulopoese lagen mit 128 %o, 52 %o und 26,9%o eher höher (s. Abb. 2). Der Unterschied der Stathmokinethischen Indices ist insbesondere im Verhältnis der Myelocyten zueinander beachtlich. Die Abnahme der Proliferation von leukämischen Promyelocyten zu Myelocyten ist mit 13,3 %o Unterschied erheblich stärker ausgeprägt als bei der normaler Zellen. Also zeigte der Stathmokinethische Index auch eine Verminderung der Proliferation bei der chronischen Myelose auf.

Zu der Frage der Reifung nehmen SALERA, TAMBURINO und ASTALDI, CARDINALI in dem Sinne Stellung, daß bei fortschreitender Reifung eine kontinuierliche Abnahme in der Proliferationstätigkeit vorliegt. Sie geben für die Myeloblasten eine zweieinhalb mal stärkere Proliferationsaktivität gegenüber den Promyelocyten und eine fünffache gegenüber den Myelocyten an. Diese Verminderung der Proliferations-tätigkeit würde zugleich eine Zunahme der interkinetischen Durchschnitszeit bedeuten, d.h. des Zeitraumes, in dem keine Mitose abläuft. SALERA und TAMBURINO belegen die Abnahme in der Proliferationsaktivität innerhalb der Reifungsstufen für normale und die Fälle chronisch-myeloischer Leukämie mit Werten, die aus den Mitose - Indices der Tab. 8 zu ersehen sind. Für alle 3 Reifungsstufen sind die Mitose - Indices bei der Leukämie niedriger als in den Normalfällen.

Auf Grund der Diskrepanz zwischen der ins Vielfache emporschnellenden Anzahl der Granuloblasten - gerade vor allem der unreifen Formen - und der nicht entsprechend vermehrten Anzahl mitotischer Figuren, liegt die Vermutung nahe, daß bei allen Leukämischen Zellen die mittlere Dauer der Mitosen verkürzt sein muß, oder die Teilung durch einen amitotischen Prozeß erfolgt. Diese Annahmen bleiben allerdings hypothetisch.

Im Zusammenhang mit den vorher erörterten Indices ist noch auf die Karyologische Kurve hinzuweisen, die von FIESCHI als weitere Untersuchungsmethode empfohlen wurde. Diese Kurve stellt das Prozentverhältnis der einzelnen Mitosephasen zueinander dar. Allerdings vermittelt sie nur ein Bild über das Verhältnis der Mitosephasen zueinander.

Im Hinblick auf die einzelnen Mitosephasen stellten SALERA und TAMBURINO bei Gegenüberstellung von Myelozyten zu Myeloblasten eine Zunahme der Metaphasen auf Kosten der Prophasen fest. Nach ASTALDI bewiesen vergleichende Prüfungen von karyokinetischen Histiogrammen (Aufstellung der Mitosephasen in Säulen) für Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten eine allmähliche Zunahme der Metaphasen beim Übergang vom weniger reifen Stadium zum reiferen und, daß die Zahl der Prophasen eigentlich nur bei den Myelozyten entscheidend abnimmt.

FIESCHI äußert zu diesem Thema, ein die Norm übersteigendes Auftreten von Prophasen komme einer angeregten Proliferation gleich, ein Überwiegen der Endphasen deutet er als entsprechende Hemmung. BEGEMANN erachtet diese Annahme als einen Trugschluß. Die Phasenverteilung weist lediglich auf einen momentanen Anstieg der Mitosentätigkeit hin, wie sie schon als normale Tagesschwankung vorzukommen pflegt.

In der Literatur ist somit nur selten etwas über die Karyokinesehäufigkeit im Sternalpunktat bei chronisch-myeloischer Leukämie in Erfahrung

zu bringen. Über Phasenverteilung liegt abgesehen von Untersuchungen durch SALERA und TAMBURINO nichts an literarischem Material vor. Deshalb wurde mir die Aufgabe gestellt,

Mitose - Häufigkeit und Mitosephasen - Verteilung bei
der unbehandelten, chronisch-myeloischen Leukämie

zu untersuchen.

Methode:

An 11 Sternalpunktaten habe ich in 5 Fällen 11 584 Zellen ausdifferenziert und die Mitosen gezählt, und in 6 Fällen nur die Mitosen sowie das Verhältnis ihrer Phasenverteilung untereinander ermittelt. Insgesamt wurden 500 Mitosen differenziert.

Die Ausstriche wurden alle durch Sternalpunktion gewonnen und die Präparate nach Anfärbung nach Pappenheim ausgezählt. Die Patienten hatten zur Zeit der Sternalpunktion folgende Blutbilder (Tab. 4). Sie waren mit Ausnahme von 3 Fällen noch nicht cytostatisch behandelt. Es handelte sich um die Verabreichung von Röntgenbestrahlungen der Milz bei dem Patienten Günther L. (s. Seite 12), 2 Urethankuren bei dem Patienten Lieselotte B. (s. Seite 14) und um die Gabe von insgesamt 24 g Urethan bei der Patientin Gertrud S. (s. Seite 16). Über den Verlauf der chronisch-myeloischen LEUKÄMIE bis zur Sternalpunktion gibt folgende Zusammenstellung über die einzelnen Patienten Auskunft.

1. V., Lieselotte: 37-jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand; seit Monaten ständig Gefühl der allgemeinen Schwäche und Müdigkeit sowie häufiges Herzklopfen. Auf Grund eines ambulant angefertigten Blutbildes erfolgte die Einweisung in das Krankenhaus Tegelort für die Zeit vom 12. 7. - 15. 9. 1956. Man fand im Knochenmarkpunktat 28% Myeloblasten, die sich als oxydase-negativ also als unreif erwiesen. Außerdem lag eine mäßige Anämie vor mit Hb-Werten zwi-

schen 60 und 70% und 3,1 Millionen Erythrozyten. Es wurde der Verdacht einer Intoxikation mit Benzol oder dessen Derivaten geäußert, da die Patientin als Falzerin im Buchdruckereigewerbe seit Jahren tätig war. (Es ist bekannt, daß bei entsprechender Disposition leukämische Veränderungen bzw. echte Leukämien durch diese chemischen Substanzen hervorgerufen werden können). Die Therapie erfolgte mit Traubenzucker mit hohen Dosen Vitamin B und C i. v. und 3 mal Transfusionen von je 500 ccm Blut. Die Entlassung erfolgte in subjektiv gebessertem Zustand. Nach einigen Wochen kam die Patientin erneut zur stationären Aufnahme. Um den 17.10.56 ist die Leber um 2 QF verbreitert, Milz jedoch nicht tastbar vergrößert, die Zunge etwas belegt, Tonsillen bds. etwas vergrößert. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Knochenmarkpunktat gemacht (s. Tab.4).

1. S., Anna: Seit einer heftigen Grippe im Jahre 1938 Beschwerden von Seiten der Lunge; 1940 Verschattung im linken Oberlappen, 1945 und 1947 Hämoptoen, 1947 wurde eine Lungen-Tuberkulose festgestellt. 54-jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Seit Monaten allgemeines Schwäche- und Müdigkeitsgefühl, Gewichtsabnahme von 10 kg im Laufe des letzten Jahres bei nur leichter Appetitlosigkeit. Seit 5 Monaten wird ein Milztumor im linken Oberbauch festgestellt, der sich zur Zeit als gut mannskopfgroß erweist; Leber nicht tastbar vergrößert. Das am Tage der Sternalpunktion 15.6.56 (s. Tab.4) angefertigte Blutbild zeigt auch bei dieser Patientin eine erst mittelgradig ausgeprägte Anämie und eine eklatante Leukozytose mit pathologisch deutlicher Vermehrung der unreifen Vorstufen, die 31% der weißen Blutzellen ausmachen. Nach erfolgter Sternalpunktion wurde später Myleran (5mg/d.) verabreicht.

3. Sch., Martha: 1953 unklarer, hochfieberhafter Infekt; im Januar 1954 wurde eine chronisch-myeloische Leukämie festgestellt. Nach 2-monatiger, stationärer Behandlung wurde die Patientin in gebessertem Zustand entlassen. Seit Juni 1955 erneut Schwäche- und Müdig-

keitsgefühl. Im September "Herzkrämpfe" und "Ziehen" in beiden Armen und Beinen vor allem bei körperlichen Anstrengungen, erhebliche Gewichtsabnahme; Leber um 2 QF verbreitert, Milz nicht tastbar vergrößert; BSG 58/90; dekompensierter Hypertonus und Myokardschaden; nach 12 Wochen stationärer Behandlung Entlassung, da Rückgang der Leukozyten auf 5000 - 6000 und BSG auf 20/32. Therapie: Triamelin 5mg/d., Birutan 3 x 50mg/d. - 1 1/4 Jahr vor der am 25.6.56 durchgeführten Sternalpunktion wurde auch schon Myleran verabreicht (insg. 126 mg) in der Zeit vom 23.10.54 - 12.11.54.

4. Sch., Hermann: Seit mindestens 30 Jahren chronische Bronchitis, 1945 heftige Grippe Seit 1953 Husten und Auswurf.

70 jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand; ungefähr 15 Pfd. Gewichtsabnahme in den letzten 4 Monaten, dabei kein Krankheitsgefühl. Im linken Oberbauch ungefähr straßeneigroßer, beweglicher, harter, atemverschieblicher und nicht druckempfindlicher Tumor; Leber nicht tastbar vergrößert. Über der rechten Lunge - vorwiegend den Unterlappen betreffend - geringe Schallverkürzung und mittelblasige, feuchte RG., röntgenologisch Verdichtung und vermehrte Auffaserung vor allem des medialen Unterfeldes sowie zarte Trübung des rechten Mittelfeldes. Herzlinksverbreiterung, elongierte und vermehrt-schattendichte Aorta. Im Blutbild vom 28.4.53 der am gleichen Tage durchgeführten Sternalpunktion (s. Tab. 4) imponiert auch in diesem Falle wiederum die hochgradige Leukozytose mit starker Linksverschiebung. Später wurde eine Therapie mit TEM (5mg/d.) und Urethan angeschlossen.

5. L., Günther: Häufig Anginen, Diphtheriebazillen-Träger. Januar 1954 starke Erkältung. Im März plötzlich krampfartige Magenbeschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und diarrhoe-artigen Stühlentleerungen. Ambulante Behandlung. - Kurze Zeit später Gefühl der Schwäche und des Druckes am Thorax; Furunkel im Nacken; Appetitlosigkeit, Ge-

wichtsabnahme. Wegen Zunahme an Schwäche Aufnahme im Behring-Krankenhaus am 30.4.54. Therapie: Eisen, Vitamin C, 15 Bluttransfusionen und 3 1/2 Monate vor der am 16.8.54 (s. Tab. 4) ausgeführten Sternalpunktion Röntgentiefenbestrahlung der Milz. Am 7.8.54 als gebessert entlassen, schon eine Woche später erneute Aufnahme im Krankenhaus Neukölln. - 26-jähriger Patient in gutem Ernährungszustand jedoch reduziertem Allgemeinzustand. Im letzten halben Jahr 10 kg Gewichtsabnahme. Seit 14 Tagen furunkuloseartigen Infiltrationen der Bauchdecken um den Nabel herum. Milz unter dem Rippenbogen palpabel; keine Vergrößerung von Leber und Lymphknoten tastbar. Zu dieser Zeit wurde eine Sternalpunktion durchgeführt (16.8.54) (siehe Tab. 4).

6. G., Klaus: 1949 4-wöchiger Krankenhausaufenthalt wegen einer Furunkulose. 1950 4-wöchige stationäre Behandlung wegen Hepatitis. Die Leberschwellung ging damals wieder zurück. - 24.10.55 34-jähriger Patient in gutem Ernährungszustand. Seit Mai leicht ermüdbar; ab und zu Nachtschweiß; Leber um 2 QF vergrößert, die Milz bei Inspiration tastbar, kein Nicotin- oder Alkohol-abusus. Am 26.10.55 wurde eine Sternalpunktion (s. Tab. 4) durchgeführt.

7. B., Gerhard: Außer Rachitis im Kindesalter nie ernstlich krank gewesen. 30jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Es besteht kein Fieber, BSG 20/35. Im Vordergrund der Beschwerden stehen Luftmangel, den der Patient seit einer Rippenfellentzündung im Dezember 1954 verspürt. Von diesem Zeitpunkt an arbeitete er nicht mehr. Über der Lunge dorsal bds. feuchte RG, Klopfeschalldifferenz wegen einer linkskonvexen Kyphoskoliose der BWS nicht deutlich zu bestimmen. Grenzen nicht atemverschieblich. Es bestehen Schmerzen im Oberbauch und ein harter, wenig druckempfindlicher Tumor, gebildet durch die stark vergrößerte Milz, über der gesamten linken Bauchseite vom Rippenbogen bis ins kleine Becken und rechts bis zur Medianlinie reichend; Leber handbreit vergrößert. Es liegt eine deutliche

Hautvenenzeichnung vor; Haut und sichtbare Schleimhäute unzureichend durchblutet, kein Ikterus; Gebiß defekt, Zunge mäßig belegt, Tonsillen bds. vergrößert. Das am Tage der Sternalpunktion vom 27. 4. 55 ebenfalls angefertigte Blutbild zeigt neben einer hochgradigen Anämie eine enorme Leukozytose mit einem Anteil unreifer Zellformen von 27%. Anschließend wurde eine Therapie mit Myleran für die Zeit von fast 11 Monaten durchgeführt.

8. B., Lieselotte: Mit 15 Jahren Lymphknotenschwellung der rechten Halsseite, Tonsillektomie; Appendektomie und Entfernung eines Ovars zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. 1947 Pilzvergiftung. 1949 wurde eine chronisch-myeloische Leukämie festgestellt mit einem jähen, weiteren Anstieg der Leukozyten von 50 000 auf 220 000. Während des halbjährigen Krankenhausaufenthaltes (Hermsdorf) wurden - 1 1/2 Jahre vor der am 27. 2. 51 durchgeführten Sternalpunktion - zwei Urethankuren und Bluttransfusionen verabreicht. Danach wurde die Patientin wegen Abfall der Leukozyten auf 52 000 entlassen; sie erhielt jedoch ambulant eine Röntgentiefenbestrahlung der Milz, was einen weiteren Abfall der Leukozyten zur Folge hatte; später wiederum Anstieg der Leukozyten auf 92 000. Nach erneuter Röntfiefenbestrahlung der Milz Einsetzen starker Kopfschmerzen. Die anschließende Rö-Be-strahlung der Hypophyse bekam der Patientin sehr schlecht. Sie wurde im Oktober 1950 bewußtlos ins Krankenhaus Tegel-Süd eingeliefert, mit Leukozytenwerten um 30 000. Es wurde keine Therapie angeordnet und die Patientin nach einem Monat entlassen. Ambulante Blutbildkontrollen ergaben noch weiteren, spontanen Abfall der Leukozyten. Die Patientin fühlte sich kurze Zeit relativ wohl. Dann wieder Anstieg der Leukozyten auf 50 000.

20. 2. 51 50jährige Patientin in gutem Ernährungszustand, jedoch mäßigem Allgemeinbefinden. Haut und sichtbare Schleimhäute unzureichend durchblutet. Seit 3-4 Jahren starkes Müdigkeitsgefühl; Gewichtsabnahme; starke Kopfschmerzen vor allem im Stirnbereich und Schlaflosig-

keit. Leber und Milz nicht palpabel, keine Lymphknotenschwellungen. Lungenbefund normal, abgesehen von einigen trockenen RG. BSG 11/26. Druckschmerzhaftigkeit der Nackenmuskulatur. Zunge weißlich belegt aber feucht, Fachen und Mundhöhle sonst unauffällig. - 21.2.51 stehen starke Nackenschmerzen im Vordergrund. Novocain-Injektion bewirkt für ein paar Tage Schmerzfreiheit. - Innerhalb von 5 Tagen Anstieg der Leukozyten von 47 000 auf 52 000. Die Röntgen-Durchleuchtung des Schädels ergab keinen Anhalt für entzündliche oder destruktive Knochenveränderungen oder Hirndrucksteigerung. Es fand sich jedoch eine Kopfschwartenmyalgie und Myogelosen in der Schultermuskulatur. Im Anschluß an die Sternalpunktion vom 27.2.51 (s. Tab. 4) wurde zur Therapie zunächst Eisen und Urethan vorgesehen.

9. K., Hermann: In der Kindheit Masern. 1921 auffälliges Nasenbluten im Anschluß an eine heftige Grippe. Hierfür konnte keine bestimmte Ursache ermittelt werden. - 1924 - 1942 jährlich Bäderkuren wegen eines Herzleiden. - Seit Anfang Juli Blut im Urin (Juli 1950 Nierensteinkoliken). Auf Grund des Ergebnisses des angefertigten Blutbildes erfolgte die Einweisung ins Krankenhaus. - 23.9.50 62-jähriger Patient in ausreichendem Allgemeinzustand. Seit dem Sommer fühlt der Patient sich jedoch matt und abgeschlagen und gibt schlechten Schlaf an. Häufig Atemnot, besonders nach Anstrengungen. Dann auch Anschwellung beider Fußgelenke. Über der Lunge einige RG., über dem Herzen Extrasystolen, Tachykardie, im EKG T₁ abgeflacht als Schädigung am Myokard. Die Bauchdecken sind stark gespannt, Leber nicht tastbar vergrößert, Milz 2 QF unter dem Rippenbogen palpabel, nicht druckschmerzhaft. - 5 Monate vor der am 27.2.51 ausgeführten Sternalpunktion (s. Tab. 4) wurde an 4 Tagen je 2 x Clauden i. m. gespritzt. Auch hier ergab das Blutbild zu diesem Zeitpunkt eine äußerst hochgradige Leukozytose mit 33% unreifen Formen.

10. St., Willi: Als Kinderkrankheiten Masern und Windpocken. 1940 erkannte man eine Tuberkulose, auf der linken Seite wurde ein Pneumothorax angelegt, der bis zum Frühjahr 1944 bestehen blieb. Bis 1947 keine Beschwerden. Plötzlich starke Gewichtsabnahme; 4 Monate Liegekur im Wald-Krankenhaus Spandau. 1948 Pneumonie, die in ambulanter Behandlung mit Sulfonamiden behandelt wurde. Herbst 1948 Operation eines Atheroms im Genick. - April 1950 Verschickung in die Lungenheilstätte Kutzenberg in Oberfranken. Dort wurde auf Grund des Blutbildes der Verdacht auf myeloische Leukämie geäußert.
- 4.9.50 43-jähriger Patient in ausreichendem Allgemeinzustand, kein Krankheitsgefühl. Über dem linken Lungenoberfeld leichte Dämpfung und bronchiales Atemgeräusch als Folge einer älteren Tuberkulose (s.o.). Atemverschieblichkeit links etwas geringer als rechts, sonst normale Thoraxbefunde. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert, keine Lymphknotenschwellungen, BSG 12/28, keine Anämie. Im Sternalpunktat vom 4.9.50 (s. Tab. 4) 39% unreife Zellformen.
11. S., Gertrud: In der Kindheit Masern, Windpocken, bis vor 8 Jahren (1942) häufig Anginen. In der Kindheit wurde wegen Blutarmut mit Arsen behandelt. 1944 eine Zeit lang auffällige Körperschwäche, die auf einen Herzmuskelschaden zurückgeführt wurde. Im Februar 1949 grippaler Infekt. Seitdem allmählich zunehmendes Schwächegefühl und Gewichtsabnahme sowie Appetitlosigkeit und Nachtschweiß. Auf Grund des ambulant angefertigten Blutbildes Einweisung ins Krankenhaus. 39-jährige Patientin in ausreichendem Ernährungszustand, jedoch etwas reduziertem Allgemeinzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute mangelhaft durchblutet. Subkutan flächenhafte Hämatome an beiden unteren Extremitäten. Systolische Geräusche über allen Ostien und der Spitze. Leber 1 QF unterhalb des Rippenbogens palpabel, Rand etwas stumpf und derb. Im linken Oberbauch vom Rippenbogen bis 3 QF oberhalb der Crista iliaca reichender derber Milztumor, der nach vorne etwa bis zum lateralen Rand des m. serrat. abd. reicht, und dessen Rand

deutlich höckrig und stumpf ist, keine Verschieblichkeit. Bds. ungefähr erbsgroße Inguinallymphknoten. - 12.12.49 subfebrile Temperatur. BSG 33/72, 192 000 Leukozyten, Anämie; ab 14.12. - 14 Monate vor der Sternalpunktion (s. Tab. 4) - 2 x 3 g Urethan rectal. 16.12. Erbrechen. Ab 17.12. 2 x 1,5 g Urethan, außerdem ab 13.12. 3 x 20 Tropfen Condurango, Traubenzucker oral - 19.12. 2 x 5 g Urethan, wird nun vertragen ohne Erbrechen. Im Sternalpunktat vom 27.2.51 starke Linksverschiebung, zum Teil verminderte Zell-Granulation, deutliche Vermehrung von Myeloblasten und Promyelozyten.

Bei der Auswertung der nach Pappenheim gefärbten Sternalpunktate wurden die Zellen meanderförmig ausgezählt. Die verschiedenen Reifungsstufen der Leukopoese wurden - wie im folgenden beschrieben - beobachtet. Die Mitosen, nach üblicher Weise in 6 Phasen eingeteilt, werde ich anschließend in ihrem charakteristischen Aussehen beschreiben:

Myeloblasten:

Das Plasma ist feinnetzlig, basophil, hellblau in der Anfärbung sowie verwaschen in seiner Struktur und granulafrei. Es bildet einen schmalen Saum um den Kern. Dieser ist rund, sein Chromatingerüst lose struktuiert und er nimmt fast den ganzen Zellraum ein. Es finden sich fast immer kleine Nukleolen.

Promyelozyten:

Diese Zellen sind meistens größer als die Myeloblasten; das Zytoplasma ist nur noch schwach lichtblau oder farblos bis grau getönt. Im Plasma und oft auch dem Kern aufgelagert sieht man mehr oder weniger dunkelviolettfarbte sogenannte azurophile Granula. Die Kernabrundung ist nicht mehr so deutlich ausgeprägt, die Nucleolen sind verschwunden und die Kernstruktur erscheint verwaschener.

Myelozyten: Das Plasma ist oxyphil im Sinne einer hell-rötlich bis hellgrauen Tönung. Zelle und Kern sind kleiner als der Promyelozyt. Letzterer weist verschiedene Formunterschiede auf. Er ist rund, oval oder an einer Seite nierenförmig eingedellt. Es besteht aber kein Grund, diese Art von Zellen evtl. schon zu den Metamyelozyten zu rechnen.

Metamyelozyt oder Jugendlicher: Der Kern ist durch seine unregelmäßige Gestaltung gekennzeichnet z.B. als Hantelform. Die Kernstruktur ist dichter als die der unreiferen Vorstufen.

Stabkernige: Hierzu rechnet man alle Zellen mit stab- oder wurstförmigem Kern. Die Stäbe sind deutlich kleiner als die Jugendlichen.

Segmentkernige: Sie weisen mindestens eine fadenförmige Kernbrücke auf. Häufig ist der Kern so dicht, daß er strukturlos erscheint. Das Plasma ist neutrophil, die Granulation deutlicher erkennbar als bei den Meta- und Myelozyten.

Mitose-Phasen:

Nach ROHR und UNDRITZ werden die einzelnen Phasen folgendermaßen erläutert. In der Prophase bildet sich ein Knäuel von langen, schmalen Chromosomenschleifen. Andere Autoren geben auch noch an, daß die Kernmembran ihre sonst deutlich vorhandene Konturierung einbüßen würde. Durch diese Grenzauflösung verteilte sich das Chromosomenknäule unregelmäßig. Der Nucleolus verschwindet.

In der Metaphase werden die Chromosomen deutlich sichtbar. In der frühen Metaphase liegen die Chromosomen mehr oder weniger verstreut in der Zelle, während sie in der späten Metaphase als stern- bzw. kreisförmiger Monaster oder als Äquatorialplatte angeordnet sind.

Die Anaphase ist gekennzeichnet durch einen sogenannten Diaster der Chromosomen, die nun in etwas verwaschener Form vorliegen und sich inzwischen in zwei gleichgroße Anteile getrennt haben.

In der Telophase gleichen die chromatinreichen Chromosomen einem Konvolut verklumpter Knäuelbestandteile. Die Zelle beginnt sich zu teilen, sichtbar an der Cytoplasmaeinschnürung.

In der Rekonstruktionsphase ist das Cytoplasma schon völlig durchtrennt. Die Kerne haben jedoch noch keine Kernmembran und noch keinen Nucleolus.

Ergebnisse:

Die Ausdifferenzierung von 5 Fällen d. Patiententab. 1 ergab 11 584 Zellen in Ruhe und 120 Zellen in Mitose. Auf die Granulopoese entfielen 10 721 Zellen in Ruhe und 99 in Mitose (Tab. 3). Folgende Aufteilung der 10 721 Zellen in Ruhe ist in der anschließenden Tab. 4 skizziert. Dabei gelten die Prozentzahlen der einzelnen Zellformen nur für die Granulopoese also unter Ausschluß der roten Blutelemente.

In einigen Ausstrichen fanden sich Megakaryozyten wie zu Nestern angeordnet. Hiermit wird der Feststellung anderer Autoren entsprochen. Diese Zellelemente traten häufig als nackte Kerne auf, die teilweise eine stark aufgelockerte Struktur - ähnlich einer Chromosomenanordnung - zeigten.

Es imponierte eine Reifungsdiskrepanz in dem Sinne, daß gelegentlich das Plasma von Promyelozyten (deren Kerne in normaler Struktur beschaffen also nicht mehr ausgesprochen rund, ohne Nucleolen und verwaschen) statt dunkelvioletter nun einige weißliche Granula bei sonst hellblauer Tönung aufwies ähnlich der der Myeloblasten.

Andererseits fielen Myelozyten auf, deren Kerne schon sehr reif schienen im Sinne einer vermehrten Dichte, deren Plasma jedoch noch nicht oxyphil, sondern graublau war und einige azurophile Granula enthielt - also eher dem der unreiferen Promyelozyten zuzurechnen ist.

Neben normal großen und normal gestalteten Zellen fanden sich an vielen Stellen deutlich ausgeprägt Makroformen, in denen auch vorzugs-

weise die Mitosen lokalisiert waren. Dies gilt vor allem für Promyelozyten und Myelozyten. Ebenso häufig lagen auch Mikroformen im Gesichtsfeld. Bei den recht zahlreichen Paraformen ist es hin und wieder schwierig zu entscheiden, ob es sich um frühe, normalreife Metamyelozyten oder Stäbe handelt. Der allgemeinen Anschauung über die Zuordnung der verschiedenen Zellen zu den jeweilig festgesetzten Zellformen entsprechend, rechnete ich Zellkerne mit stark ausgeprägter Nierenform zu den Myelozyten - solche in Hantel - oder Kolbenform zu den Metamyelozyten. Bei letzteren konnte ich keinen einzigen in irgendeiner Mitosephase entdecken, was meines Erachtens einer Teilungsunfähigkeit gleichkommt. Hierzu in gewissem Gegensatz erschien stellenweise die Kernstruktur mehrerer Metamyelozyten, Stab- und Segmentkerniger aufgelockert - der Kern also in einer Art Chromosomenstruktur. Da die Kernmembran aber stets erhalten war, wird es sich wohl nicht um Prophasenansätze gehandelt haben.

Die Diskrepanz von Kern- und Plasma-Relation und im quantitativen Verhältnis der in den 11 Knochenmarkausstrichen differenzierten Zellformen zu den normalen Gesunder scheint manchmal ein Ausmaß anzunehmen, das über dasjenige bei Infekten weit hinausreicht. So treten bei der chronisch-myeloischen Leukämie Promyelozyten und Myelozyten stark vermehrt auf, während dies für Myeloblasten nicht in ausgesprochenem Maß der Fall ist.

Während die Verminderung in der Erythropoese allgemein als "Verdrängungsphänomen" gedeutet wird, enthält das Knochenmark jedoch manchmal eine Häufung von Erythroblasten - diese des öfteren in Mitose.

Bei der Differenzierung der über 10 000 gezählten granulopoetischen Zellen ergab sich eine typische Verschiebung im Verhältnis der einzelnen Zellelemente zueinander gegenüber den Normalwerten, die von ROHR aufgestellt wurden. So sind vor allem die Promyelozyten und Myelozyten relativ und absolut gesehen stark in ihrer Anzahl erhöht (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Normal- und Prozentwerte der weißen Blutelemente nach

a) ROHR (norm. Fälle) b) eigenen Ergebnissen
(bei chron. -myeloischer Leukämie)

	a)	b)
Myeloblasten	: 1 %	2,30 % (244)
Promyelozyten	: 4 %	19,88 % (2103)
Myelozyten	: 13 %	27,00 % (2848)
" eosinoph.	:	
" basophile	:	4,07 % (431)
Metamyelozyten	: 7 %	14,00 % (1481)
Stabkernige	: 41 %	16,39 % (1734)
Segmentkernige	: 17 %	16,03 % (1695)
" eosinoph.	: 4 %	-
" basophile	:	-
Lymphozyten	: 11 %	
Monozyten	: 2 %	0,36 % (38)
	100 %	100 %

Der Mitose-Index lag mit dem Wert 9,27 ‰ an der oberen Grenze der Norm und bleibt somit unauffällig. Die 99 Mitosen auf 10 721 Zellen der Granulopoese verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Phasen:

Tabelle 3:

	Myelo- blasten	Promye- lozyten	Myelo- zyten	eosino-	baso- phile
Prophasen	: 1	7	17	1	1
frühe Metaphase	: -	6	7	1	-
späte Metaphase	: 2	19	15	-	-
Anaphase	: -	5	8	2	-
Telophase	: -	1	2	-	-
Rekonstruktionsphase:	-	-	4	-	-
	3	38	53	4	1

Der Mitose-Index beträgt also
 $99 : 10\,721 = 9,27 \text{ ‰}$.

Die einzelnen Gesamt-Mitose-Indices bei 5 Fällen, deren Zellen alle differenziert wurden, ist in der folgenden Zusammenstellung wiedergegeben.

Tabelle 4:

Fall-Nr.	Anzahl der Zellen;	Mitosen	Mitose-Index
6	823	8	9,72 ‰
9	4455	48	10,77 ‰
10	3120	34	10,25 ‰
11	1685	9	5,34 ‰
7	638	-	-

Die Gesamtheit der Zellen gilt nur für die Granulopoese.

Von den 500 Mitosen der Granulopoese aller 11 Fälle (s. Tab. 5) werden in der folgenden Tabelle die entsprechenden Werte für

1. die einzelnen Zellformen (teilungsfähige Vorstufen der Granulozyten)
2. die einzelnen Phasen zusammengefaßt.

Tabelle 5:

1. Myeloblasten Promyelozyten Myelozyten

66 (13,2 %)	168 (33,6 %)	266 (53,2%)
-------------	--------------	-------------

2. Pro-
phase

frühe Me- taphase	späte Me- taphase	Ana- phase	Telo- phase	Rekonstruktions- phase
210 (42 %)	107 (21,4%)	114 (22,8%)	41. (8,2%)	6 (1,2%)
				22 (4,4%)

Die gefundenen Mitosen unserer 11 Fälle verteilen sich auf die drei teilungsfähigen Granulozytenvorstufen - Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten. Ihre prozentuelle Verteilung entspricht annähernd denen der Normalfälle bei ROHR und steht somit im Gegensatz zu seinen entsprechenden Werten bei chronisch-myeloischer Leukämie (s. Seite 86 ROHR und Tab. 6).

Tabelle 6:

	Mitose- Index ‰	Myeloblasten Pro. Met. Tel.				Promyelozyten Pro. Met. Tel.				Myelozyten Pro. Met. Tel.			
		‰	phase			‰	phase			‰	phase		
Normale Fälle:	6-11	15	5	13	-	32	9	13	9	53	10	23	18
n, Rohr													
chron. Myelose:	7,5	6	4	-	-	25	7	11	7	69	11	41	19
eigene Werte:	9,3	13,2	9,2	2,6	1,4	33,6	21	10,6	2	53,2	32,2	17,8	2,2

In Tabelle 7 sind die Prozentsätze der Mitosephasen für die drei teilungsfähigen Granulozytenvorstufen, die in Tab. 5 schon einmal in anderem Zusammenhang eingeordnet wurden, aufgestellt.

Tabelle 7:

	Pro- phas.	fr. Meta- phase	sp. Meta- phase	Ana- phase	Telo- phase	Rekonstruk- tionsphase
<u>Myeloblasten</u> : 66 : 36		10	8	5	2	5
(% : 55		15	12	7,5	3	7,5 %)
<u>Promyelozy- ten</u> : 168 : 69		36	40	13	2	8
(% : 41		21	24	7,7	1,2	4,8 %)
<u>Myelozyten</u> : 266 : 105		61	66	23	2	9
(% : 39,4		23	24,8	8,7	0,7	3,4 %)

In Abb. 3 wurden die Mitosephasenprozentwerte der Tabelle 7 zusammen mit den entsprechenden in Normalfällen (nach Boll) aufgezeichnet.

Wertet man die Vergleichszahlen, die der Abb. 3 zugrunde liegen, statistisch aus, so kommt man zu folgenden Signifikanzberechnungen, die mir freundlicherweise Herr Dr. Fuchs gemacht hat.

In unseren Auszählungen unterscheidet sich die Verteilung der Mitosen auf die einzelnen Stadien signifikant von den Werten, die man durch Zu-

sammenfassung der jetzigen und der früheren Untersuchung gewinnen kann. Unterteilt man meine Statistik in Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten, so liegt der stärkste Unterschied gegenüber der Norm bei den Myeloblasten, jedoch sind auch die beiden anderen Gruppen noch signifikant unterschieden.

Im einzelnen ergeben sich folgende Werte:

Eigene Auszählung: $\chi^2 = 33,27$, Freiheitsgrade 5, Wahrscheinlichkeit, daß die Abweichungen nur auf Zufall beruhen. (P) kleiner als 0,1%, d. h. signifikanter Unterschied nach dem 3 σ -Kriterium.

Myeloblasten der eigenen Auszählung: $\chi^2 = 23,1$, Freiheitsgrade 4, P kleiner als 0,1% (Signifikanz nach dem 3 σ -Kriterium).

Promyelozyten der eigenen Auszählung: $\chi^2 = 8,9$, Freiheitsgrade 4, P etwa 5 % (Grade noch signifikant nach dem 2 σ -Kriterium).

Myelozyten der eigenen Auszählung: $\chi^2 = 10,6$, Freiheitsgrade 4, P etwa 4 % (Signifikanz nach dem 2 σ -Kriterium).

Diskussion:

Nach Rohr wird beim Gesunden der Mitoseindex (= Mitosen auf teilungsfähige Zellen) für die weiße Reihe mit 6-11%o im fixierten Ausstrich angegeben, nach Videbaeck mit 8%o, Fließner mit 9%o, Fieschi mit 6-10%o und Boll mit 6,5%o. Salera und Tamburino (s. Tabelle 8 unten) fanden weiterhin folgende Mitoseindices - für normale Myeloblasten 31,3%o, für Promyelocyten 13,7%o und für Myelocyten 8,9%o. Nach der Rohr'schen Prozentverteilung ergibt sich somit für die teilungsfähigen Granuloblasten ein Gesamtmitoseindex von 13,5 %o.

Bei der chronischen Myelose ergeben die Vergleichswerte der Mitose-Indices bei Rohr 7,5%o, bei Fließner 1-5%o. Bei den von mir ausdifferenzierten fünf Sternalpunktaten von Patienten mit unbehandelter chronischer myeloischer Leukämie schwankten die Mitoseindices zwischen 0 und 10%o (s. Tab. 4) - im Querschnitt 9,3%o. Dieser Mitoseindex der weißen Reihe bewegt sich bei den von mir beobachteten Fällen

chronischer Myelosen also im Bereich der Norm. Bei Fliedner ist er sogar vermindert. Salera und Tamburino geben ebenfalls bei der Myelose für alle 3 Zellarten verminderte Mitoseindices-Werte an (Tab. 8). Wichtig ist, daß die Werte nie erhöht sind, wie man eigentlich bei der stark vermehrten Zellzahl im Knochenmark und auch im Blut annehmen könnte. Die amitotische Zellvermehrung wird für die Haemopoese von Undritz und anderen namhaften Autoren abgelehnt.

Tabelle 8: (nach Salera und Tamburino)

Istiogrammi Cariocinitici:

	normale	leukämische Myeloblasten	
Prophase	25,4%	24,5%	55% eigene W.
frühe + sp. Metaphase	47,7%	49,3%	27%
Ana- und Telophase	26,8%	26,2%	10,5%
(Indice mitocico	31,3‰	20,8‰)	ca. 12‰ R. 7,5%
			Promyelocyten
Prophase	23 %	16,4%	41%
frühe + sp. Metaphase	57,3%	60 %	45%
Ana- und Telophase	19,7%	23,6%	8,9%
(Indice mitocico	13,73‰	8,5‰)	ca. 18‰ R. 4,8%
			Myelocyten
Prophase	10,7%	9,07%	39,4%
frühe + sp. Metaphase	68,6%	72 %	47,8%
Ana- und Telophase	20,7%	18,93%	9,5%
(Indice mitocico	8,86‰	2,42‰)	ca. 18‰ R. 3,4%

Rechnet man aus meinen Zahlen die Mitoseindices für die einzelnen Zellarten der teilungsfähigen Leukopoese getrennt aus, so findet man für das kleinere Zellmaterial sowohl für Promyelocyten als auch für Myelocyten 18‰, für Myeloblasten bei allerdings zu geringer Zellzahl überhaupt ca. 12‰. (Werte aus Tab. 8). Salera und Tamburino geben viel niedrigere Zahlenwerte an: Myeloblasten 20,8‰, Promyelocyten 8,5‰ und Myelocyten 2,4‰ (Tab. 8). Es fällt nicht nur auf,

daß diese Werte so viel niedriger als meine liegen, sondern auch, daß bei den Italienern der Mitoseindex mit zunehmender Zellreife abnimmt, während bei meinen Untersuchungen der Mitoseindex bei allen Reifungsstadien der Granuloblasten gleichmäßig hoch bleibt. Der Unterschied kann wohl nur auf die Auswahl der untersuchten Fälle zurückgeführt werden. Meine Zahlen stützen sich auch nur auf ungefähr 11 000 Zellen, da nicht alle Zellen zu den gezählten 500 Granuloblasten-Mitosen ausdifferenziert wurden.

Das wichtigste Vorhaben meiner Arbeit war ja die Differenzierung einer möglichst großen Anzahl Mitosephasen, da hierüber nur bei Salera und Tamburino Untersuchungen vorliegen, während über das Mitosevorkommen schon mehrere Untersucher gearbeitet haben, und alle das Fehlen einer vermehrten Mitosehäufigkeit, ausgedrückt durch den Mitoseindex, feststellten. Somit habe ich nur bei der Hälfte meiner Fälle zusätzlich den Mitoseindex bestimmt, um für mein Krankengut diese bekannte Tatsache zu bestätigen.

Wendet man sich nun den 500 ausdifferenzierten Granuloblasten-Mitosen bei chronischer myeloischer Leukämie zu, so können die Ergebnisse einmal mit den Angaben aus der Monographie "Das Knochenmark" von ROHR verglichen werden (Tab. 6). Rohr gibt nicht an, wieviel Zellen gezählt wurden, auf Grund deren Werte die entsprechenden Prozentzahlen für Mitosen-Verteilung der drei teilungsfähigen Reifungsstufen der Granulopoese und der dazugehörigen Mitosephasenverteilung ausgerechnet sind. Die Zahlen können zumindest für die Myelose nicht groß sein, da einige Mitosephasen überhaupt nicht vorkommen, obgleich nur drei Phasen, die Prophase, die Metaphase und den Endphasen unterschieden werden. Die Werte bezüglich der Mitose-Verteilung auf die drei teilungsfähigen Reifungsstufen stimmen erstaunlich gut mit den Normalwerten bei ROHR überein. Das ist bemerkenswert, da die Prozentwerte aller Granuloblasten bei den im Vorhergehenden besproche-

nen Leukämien - wie zu erwarten war - deutlich von den Normalwerten ROHRs abweichen, indem die Promyelocyten und Myelocyten vorwiegend auf Kosten der Stabkernigen, weniger der Metamyelocyten, vermehrt sind (Tab. 2). Obgleich also die teilungsfähigen Granuloblasten bei der chronisch myeloischen Leukämie deutlich vermehrt sind - nicht nur relativ sondern auch absolut in erheblichem Maße - treten die myeloischen Zellen nach der Tabelle 8 im Normalfall und bei der chronischen Myelose im gleichen Verhältnis in die Mitose ein. Dieses Resultat läßt sich am ehesten als Fehlen einer Änderung der Regeneration bei der chronischen Myelose interpretieren, dafür spricht auch der normale Mitoseindex.

Beim Vergleich der Verteilung der einzelnen Mitosephasen unserer Ergebnisse mit den ROHR'schen Zahlen treten allerdings erhebliche Abweichungen auf (Tab. 6 u. 8). In den Auszählungen fällt besonders die Prophasenvermehrung bei den Promyelocyten und Myeloblasten auf.

Weil bei ROHR keine eindeutige Abgrenzung der einzelnen Mitosephasen vorliegt, und sich die Angaben wahrscheinlich nur auf ein kleines Zahlenmaterial stützen, haben wir unsere Werte mit den Normalwerten von Boll und den Normalwerten sowie denen bei chronischer Myelose von Salera und Tamburino verglichen. Sowohl nach Salera, Tamburino (Tab. 8) als auch nach Abb. 3, 4 und der Signifikanzberechnung von Fuchs ergeben sich eindeutige Abweichungen bei der chronischen Myelose gegenüber den Normalfällen. Die graphische Darstellung zeigt, daß die %-Werte der Promyelocyten und Myelocyten bei den chronischen Myelosen so dicht beieinanderliegen, daß sie sich im Bereich der Fehlergrenze befinden (Abb. 3, 4). Die Mitosen müssen bei diesen beiden Reifungsstadien zeitlich also ganz gleich ablaufen. Ihre Summenkurve (Abb. 3) läßt sich daher gut mit der Normalwertkurve bei Boll vergleichen. Diese stellt auch eine Summenkurve dieser beiden Zellarten dar. In Fällen chronisch-myeloischer Leukämie sind die Metaphasen zugunsten der Prophasen signifikant gegen die Nor-

malwerte vermindert (bzgl. des 2. Kriterium). Bei den von mir beobachteten Myeloblasten sind die Prophasen noch stärker auf Kosten der Metaphasen vermehrt (signifikant nach der 36 -Kriterium).

Mit der Prophasenzunahme der Granuloblasten bei chronisch-myeloischer Leukämie besteht ein Gegensatz zu den Werten von SALERA und TAMBURINO (Tab. 8 und Abb. 4), die nur ganz geringfügige Abweichungen in der Mitosephasenverteilung zwischen den Granuloblasten der chronischen Myelose und den Normalfällen fanden. Bei erniedrigtem Mitoseindex der leukämischen Zellen bleibt die Mitose-Phasenverteilung bei ihren Untersuchungen die gleiche.

Die Verschiebung der Mitosephasen zu den Prophasen bei unseren Myelosen muß nach BEGEMANN und HEMMERLE als kurzfristige Proliferationssteigerung angesehen werden. Wenn auch FLIEDNER kürzlich einen Tagesrhythmus der Mitosehäufigkeit gefunden hat, kann man diesen jedoch nicht zur Erklärung der signifikanten Unterschiede zwischen den Werten von Boll und mir (die mit denen von SALERA und ROHR übereinstimmen) heranziehen, da bei all diesen Patienten die Sternalpunktionen innerhalb der Vormittagsstunden durchgeführt wurden. Eine solche Proliferationsanregung läßt sich also eingedenk des Schemas von BEGEMANN und HEMMERLE nur durch eine akute Streß-Situation erklären. Eine solche dürfte bei den Italienern nicht vorgelegen haben. Immerhin wäre für die Leukämie-Patienten des Neuköllner und Moabiter Krankenhauses denkbar, daß die Belastung der Sternalpunktion bei den stark vermehrten Granuloblasten - eher als bei den in normaler Anzahl vorhandenen - zu einem Mitosebeginn führt, da mehr mitosebereite Zellen vorhanden sind. Bei fehlender Erhöhung des Mitoseindex reicht wohl die Prophasenzunahme nicht aus, um eine Proliferationssteigerung als Ursache für die chronischen Myelosen anzunehmen. Durch Vergleiche der Mitoseindices in Knochenmarkkulturen mit und ohne Colchicinzusatz kamen SALERA und TAMBURINO zu dem glei-

chen Ergebnis, weil der Mitoseindex unter Colchicineinwirkung in den Fällen chronisch-myeloischer Leukämien gegenüber der Norm weniger erhöht war. Bei den reifsten teilungsfähigen weißen Vorstufen, den Myelocyten, lag der Mitoseindex nach Colchicinzusatz bei der Leukämie noch deutlich unter demjenigen beim Gesunden. Nach dem stathmokinetischen Test von ASTALDI liegt also auch eine leichte Verminderung der Proliferation bei der chronischen Myelose vor.

Zusammenfassung:

Nach Zusammenstellung der Literatur über das Mitosevorkommen in fixierten Knochenmarkausstrichen bei der chronisch-myeloischen Leukämie, haben wir bei 5 Patienten mit dieser Erkrankung Sternalpunktate ausdifferenziert und bei 11 Patienten 500 Mitosen der Leukopoese differenziert. Die Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengestellt, statistisch ausgewertet und mit den Angaben der entsprechenden Literatur verglichen.

Auch unsere Auszählungen ergaben das Fehlen eines erhöhten Mitoseindex trotz erheblicher Vermehrung der weißen Blutzellen im Knochenmark und peripheren Blutbild. Die Mitosephasen sind anteilmäßig bei den Promyelocyten und Myelocyten in gleicher Weise verteilt, die Myeloblasten zeigen eine Abweichung. Die Endphasen (Ana- Telo- und Rekonstruktionsphasen) stimmten zwar bei allen Zellarten und mit den Vergleichsstatistiken von BOLL, SALERA und TAMBURINO überein. Die P rophasen sind jedoch in unserem Material signifikant auf Kosten der frühen und späten Metaphase vermehrt; außerdem bei den Myeloblasten stärker als bei den reiferen Vorstufen. Die Möglichkeit, aus diesem Befund auf eine Proliferationssteigerung zu schließen, wird diskutiert.

Tabelle 1:

DIFFERENTIALBLUTBILD

	Erythr. Mill.	Hb.	Leukoz.	eos.	bas.	Lymphoc.	Monoc.	Thromboc.	Myelo- blasten	Para- cyten	Myelo- cyten	Meta-	Stab-	Seg-
1)	3,04	63%	48100	-	-	18,5	-	13% = 34580	20,75	- ,25	5,0	5,0	10,25	8,75 31,5
2)	2,77	52%	48000	-	-	2,5	-	10% = 27700	3,75 1800	9,25 = 4440	5,5 2640	4,5 = 2160	10,75 5160	6,75 57 = 3240 27360
3)	3,16	60%	230000	5,0	0,25	1,25		62% = 190960	0,50	-	13,25	11,75	12,25	17,50 38,25
4)	4,42	85%	270000	4	7,25	1,75	0,75	14% = 340760	2,75	-	7,25	12,5	16,25	19,50 30,25
5)	2,40	47%	230000	3	0,75	0,25	-	58% = 139000	11	0,25	13	18,5	16,25	17,75 19,25
6)	4,41	91%	27600	1,5	3	8	-	-	-	9,5	1,4	4	13,5	46,5 -
7)	3,94	76%	85400	3,5	2,25	10,0	-	112% = 581280	0,5	1,25	8,25	12,75	13,25	12,5 37,5
8)	3,72	80%	42600	5	5	7	-	744000	13	9	3	14	44	-
9)	4,10	83%	90000	2	3	5	-	18% =	1	9	19	11	15	35 -
10)	2,47	56%	148000	-	5	1	1	685000	1	16	1	10	30	27 -
11)	3,86	82%	515000	4	4	2	-	125000	11	13	3	8	50	7 -

Abb. 1 (n. Szlezak, Tamburino)

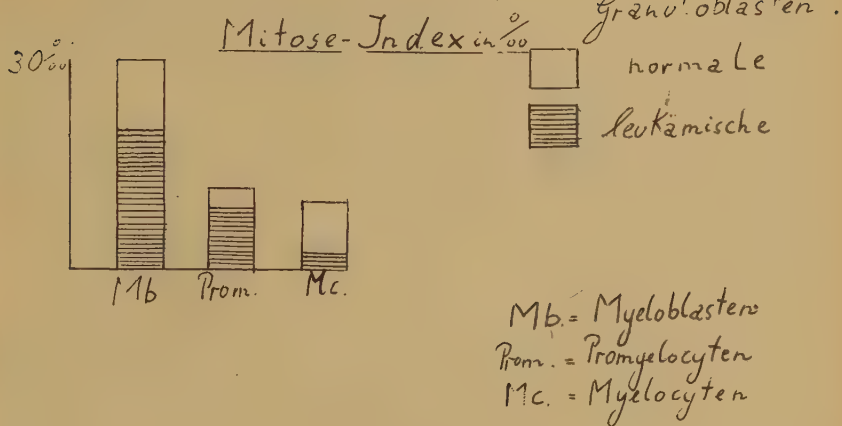
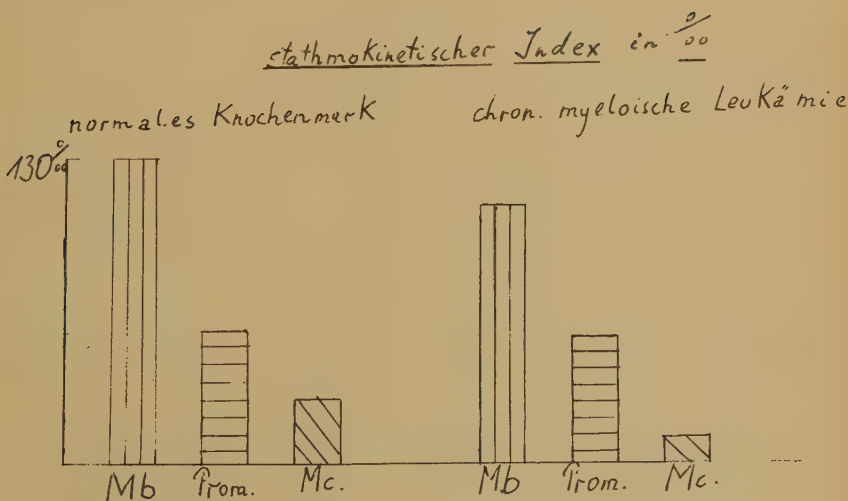
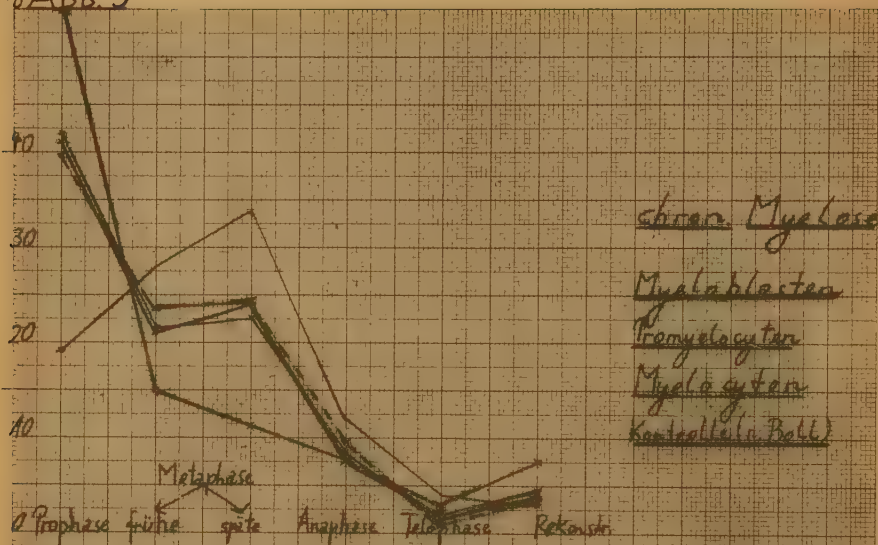


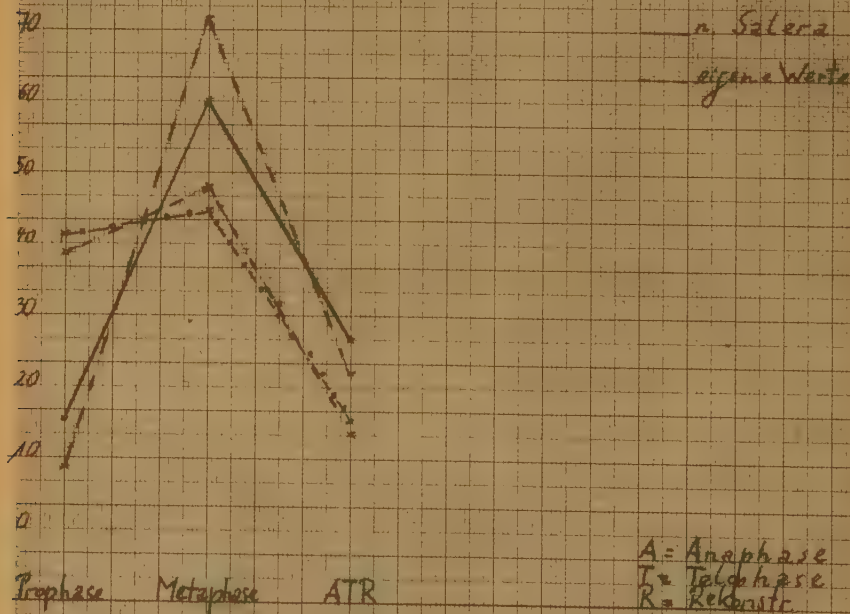
Abb. 2 (n. Astaldi)



% Abb 3



% Abb 4



Literaturangaben:

- ASTALDI, G. und
C. MAURI:
La valutazione dell'attività proliferativa delle cellule midollari. Studio di un "test statmocinetico".
Haematologica, Vol. XXXIII - 1949
- SALERA, U. und
G. TAMBURINO:
Studio dell'attività proliferativa delle cellule-leucemiche Mielosi leucemica cronica. - Auszug aus "Atti del 7 Congresso nazionale delle Lege Italiana per la lotta contro i tumori. Triest 28-29.6.1953
- SALERA, U. und
G. TAMBURINO:
Die Proliferation der leukämischen Zellen. Quantitative Untersuchungen der Karyiokinese und Durchschnittsdauer der Mitose - 1956.
- ASTALDI, G. und
C. CARDINALI:
The relationship between proloferation and maturation of bloodforming cells surviving in vitro (1959)
- FLIEDNER, T.,
E. P. CRONKITE,
V. P. BOND, J. R. RUBINI
und G. ANDREWS:
The mitotic index of human bone-marrow in healthy individuals and irradiated human Beings. - Acta Haematologica, Vol. 22, No. 2 (1959) s. 65.78
- BOLL, I. :
Morphologische Studien zum Verhalten von Knochenmarkzellen in vitro. - Granuloblastenmitosen.
Fol. hämatol. Neue Folge 3, 58 (1958)
- ROHR, K. :
Das menschliche Knochenmark, Thieme-Verlag Stuttgart, 3. Aufl. 1960
- HEILMEYER, L. und
H. BEGEMANN:
Handbuch der Inneren Medizin.
4. Aufl., 2. Band
- FIESCHI, A. :
Semiologie des Knochenmarks. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde (1941)
- OSGOOD, E. E. :
A Unifying concept of the Etiology of the Leukemias, Lymphomas and Cancers.
Vol. 18, No. 2 (1957)

UNDRITZ, E.:

Hämatologische Beiträge zu Fragen der
normalen und anormalen Zellbildung
Julius Klaus-Stiftung Zürich
18, 718 (1943)

BOLL, I. und
G. FUCHS:

Vereinfachtes Verfahren zur kurzfristi-
gen Kultivierung von menschlichem Kno-
chenmark in vitro. Blut, 7, 257 (1961)

Für die Überlassung der Punktate und Krankengeschichten der Fälle 8 - 11 bin ich Herrn Chefarzt Dr. H. S c h l a g, 2. Innere Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Als Zwillingstochter des Juristen Johannes Maubach und seiner Ehefrau Maria geb. Forst, wurde ich am 28. Februar 1935 in Cannstatt geboren.

Von 1942 - 1946 besuchte ich die Volksschule in Königstein im Taunus, die Höhere Schule in Düsseldorf und bestand am 4.3. das Abitur am neusprachlichen städtischen Gymnasium in Kettwig/Ruhr.

Die vorklinischen Semester sowie das Physikum absolvierte ich bis zum 28. Oktober 1958 in Freiburg/Breisgau.

Abgesehen von einem Semester in Innsbruck studierte ich an der Universitätsklinik der F. U. in Berlin, wo ich auch das Staatsexamen am 28. März 1962 bestand. Einen Teil der Famulatur verbrachte ich an zwei französischen Krankenhäusern (Universitätsklinik Montpellier; Charleville) - sonst in Berlin und Düsseldorf.

